

## 立比扶®注射劑 22 mcg

### Rebif® 22 micrograms

(衛署罕菌疫輸字第 000001 號)

## 立比扶®注射劑 44 mcg

### Rebif® 44 micrograms

(衛署罕菌疫輸字第 000002 號)

本藥限由醫師使用

#### 1. 品名

Rebif 22 micrograms

Rebif 44 micrograms

#### 2. 成份

每支 Rebif® 注射劑含有 interferon beta-1a 22 micrograms (6 MIU) 或 44 micrograms (12 MIU)

#### 3. 劑型：

注射用溶液。

#### 4. 臨床特性

##### 4.1 適應症

復發型多發性硬化症。臨床試驗中，此定義為近兩年內曾有兩次或兩次以上急性復發的情況。

無復發情況的續發性漸進型多發性硬化症(secondary progressive multiple sclerosis)使用療效尚未證實。

##### 4.2 劑量與使用方法

Rebif® 有兩種劑量：

22 micrograms 與 44 micrograms。

Rebif® 建議劑量為 44mcg，每週三次皮下注射。

若經醫師評估不適合使用高劑量者，則建議將劑量調整為低劑量的 22mcg，每週三次皮下注射。

所有治療均需由有經驗的醫師監督下使用。

為避免急性反應並減少副作用的發生，第一次使用 Rebif® 時，建議依以下方法使用：治療的第一、二週，每次注射 8.8mcg(即 Rebif® 44mcg 0.1 公撮或 Rebif® 22mcg 0.2 公撮)。之後的兩週，每次注射 22mcg(即 Rebif® 44mcg 0.25 公撮或 Rebif® 22mcg 0.5 公撮)。第五週後，每次注射 44mcg(即 0.5 公撮)。

Rebif® 尚未有使用在 16 歲以下兒童的臨床報告，故 16 歲以下兒童不應使用 Rebif®。

Rebif® 在注射之前或注射後 24 小時，建議可使用解熱鎮痛劑降低因使用 Rebif® 相關的類感冒症狀。

至目前為止，治療時間的長短並無定論。目前 Rebif® 未有超過四年以上的安全、效能報告。因此建議在開始使用 Rebif® 後每兩年，應由醫師針對每位病人情況決定是否繼續使用。

##### 4.3 禁忌

- 曾有對天然或重組 interferon beta 或其他段落 6.1 所列賦形劑成份過敏者。
- 目前有嚴重憂鬱症病人且/或有自殺傾向者(請參閱 4.4 與 4.8)。

##### 4.4 警語與注意事項

病人應被告知可能發生十分常見的副作用，包括類似感冒的症狀(請參閱 4.8)。這些症狀多在治療初期發生，持續治療後即會消失。

##### 血栓性微血管病變(Thrombotic microangiopathy, TMA)

已有使用 interferon beta 藥品發生血栓性微血管病變的案例之報告，如血栓性血小板減少性紫斑症(Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, TTP)或溶血性尿毒症候群(Haemolytic Uremic Syndrome, HUS)，包含死亡個案。前述案例的通報來自治療期間不同時間點，且可能在開始使用 interferon beta 治療後的數週至數年後發生。早期的臨床表徵包含血小板減少症、新發生的高血壓、發燒、中樞神經系統症狀(如精神錯亂、輕癱)以及腎功能受損。若觀察到有 TMA 的臨床表徵，建議進一步檢測血小板濃度、血清乳酸脫氫酶(LDH)、

血液抹片的破碎狀紅血球(schistocytes)以及腎功能。如果經診斷為 TMA，應立即治療(考慮進行血漿置換)並停止使用 Rebif。

### 抑鬱與自殺企圖

曾患有或現在有憂鬱症的病人，特別是先前曾有自殺傾向者，在使用 Rebif®時應特別給予警告(請參閱 4.3)。多發性硬化症病人或使用干擾素類藥品者一般會有情緒沮喪或自殺傾向增加的情況。若使用 Rebif 後如有憂鬱症或有自殺傾向等症狀發生時，應立即與醫師連絡。憂鬱症病人在使用 Rebif®時應小心監測，必要時可暫停 Rebif®的治療(請參閱 4.3 與 4.8)。

### 癲癇

對有癲癇病史的病人、正在使用抗癲癇藥物，尤其是癲癇未被抗癲癇藥物適當控制的病人，使用 Rebif®前應先予以警告(請參閱 4.5 與 4.8)。

### 心臟疾病

患有心臟疾病如心絞痛、充血性心衰竭、心律不整開始使用 interferon beta-1a 時需嚴密的監測。使用 interferon beta-1a 所引起的類似感冒症狀可能會對患有心臟疾病病人造成影響。

### 注射部位壞死

曾有注射部位壞死的報告(請參閱 4.8)。為防止壞死現象發生，建議：

- 使用無菌的注射操作
- 每次改變不同的注射部位

病人的自我注射方式須定期檢查，尤其當有注射部位反應發生時。

當病人注射部位有皮膚損傷如紅腫或注射部位有滲出體液時，在繼續使用 Rebif 前須與醫師討論。若病人注射部位有多處的傷口，則必須暫時中斷 Rebif 的治療，直到傷口癒合為止。若只有一處傷口，且面積不大，則可繼續接受治療。

### 肝臟功能異常

在 Rebif®的臨床試驗中，沒有症狀的肝轉胺基酶數值上升是普遍的(特別是 alanine aminotransferase, ALT)，約有 1~3%病人的肝轉胺基酶數值高過正常值上限的五倍。由於無臨床症狀，應在治療前及開始治療後的第 1、3、6 個月定期監測 ALT，往後仍應定期監測。如果 ALT 值高於正常值上限的五倍，則應考慮降低 Rebif®劑量，並在酵素數值回覆正常後逐步的調升劑量。曾有明顯肝臟疾病病史、有臨床症狀的進行性肝臟疾病、酒精濫用或血清 ALT 增高(>2.5 倍正常值上限)者使用 Rebif®前即需先給予警告。如有黃疸或其他肝功能障礙的臨床症狀發生，則應停止使用 Rebif®。

Rebif®與其他的 interferon beta 一樣，有引發嚴重肝損害，包括急性肝臟衰竭的可能性(請參閱 4.8)。大部分嚴重肝損害的案例都發生在治療初期的六個月內。目前對於引發此種少見的肝功能障礙臨床症狀的機轉尚未明朗，沒有已知的特殊危險因子與此副作用的發生相關聯。

### 檢驗數值異常

使用干擾素類藥品會造成檢驗數值改變。Rebif®44 mcg 的總發生率略高於 Rebif®22 mcg。除了多發性硬化症病人需監測檢驗數值外，建議在開始 Rebif®治療後，應在第 1、3、6 個月監測肝功能酵素指數、血球總數、血球分類計數、血小板數等血液檢查。之後沒有臨床症狀也應定期檢查。在剛開始使用 Rebif®44 mcg 時，應增加上述實驗室檢查的頻率。

### 甲狀腺失調

使用 Rebif®病人偶爾會產生新的或惡化的甲狀腺功能異常。建議在治療前檢測甲狀腺功能，如有不正常情況則需每 6~12 個月定期檢查；如果治療前甲狀腺功能正常，則不需定期檢查，但一旦有臨床症狀發生時，則應進行檢測(請參閱 4.8)。

### 嚴重肝腎功能衰竭與骨髓抑制

患有嚴重腎臟或肝臟功能衰竭或骨髓抑制病人使用 interferon beta-1a 治療須特別小心使用。

### 中和性抗體

中和 interferon beta-1a 的抗體可能會在血清中出現。目前並不了解抗體於臨床上之意義。臨床資料顯示在治療 24~48 個月後，使用 22 mcg 及 44 mcg Rebif®劑量的病人，產生抗體的比例大約分別為 24%及 13%~14%。這些抗體會減低 beta-2 microglobulin 及 neopterin 對於 interferon beta-1a 的藥效作用。目前抗體與療效間的關係尚未建立，但抗體的產生會降低臨床療效與 MRI 結果。如果病人對 Rebif®治療反應不佳並已產生中和性抗體時，醫師需加以評估是否值得繼續使用 Rebif®。

由於鑑定抗體的方法及定義尚未統一，目前無法比較不同產品間的抗原性。

### 其他形式的多發性硬化症

無法行動的多發性硬化症病人使用療效與安全性報告較少。Rebif®並未有在原發漸進型多發性硬化症病人之研究，所以這類病人不應使用。

### 賦形劑

#### 鈉含量

本藥每一劑量含少於 1 mmol 鈉(23 毫克)，幾近於不含鈉。

### Benzyl alcohol

本藥含 benzyl alcohol。Benzyl alcohol 可能會導致過敏反應。

監測 3 歲以下孩童的呼吸症狀。

應告知懷孕或哺乳的病人有潛在的風險來自於賦形劑 benzyl alcohol，可能會因為長時間的累積導致代謝性酸中毒。

應謹慎使用在肝或腎功能不全的病人，因為有潛在的風險來自於賦形劑 benzyl alcohol，可能會因為長時間的累積導致代謝性酸中毒。

## 4.5 與其他藥品的交互作用及其他形式的交互作用

未在人體進行 interferon beta-1a 與其他藥物交互反應之研究。

在人體及動物體內，interferon 類藥物會降低 cytochrome P450-dependent liver enzymes 活性，若 Rebif®併用治療範圍狹窄且主要需經肝臟 cytochrome P450 系統代謝的藥品，如抗癲癇或某些類別的抗憂鬱藥品，則需小心使用。

有關 Rebif®與皮質類固醇或促腎上腺皮質激素(adrenocorticotrophic hormone, ATCH)類藥物的交互反應尚未完全了解。臨床研究建議，多發性硬化症病人復發時，應同時使用 Rebif 與皮質類固醇或 ACTH 藥物。

## 4.6 生育、懷孕與授乳

### 孕婦

來自登錄研究及上市後經驗的大量數據(超過 1000 個懷孕結果)指出，於受孕前或妊娠第一期時暴露於 interferon beta，其發生重大先天性異常的風險並未增加。然而，由於在收集此數據時 interferon beta 尚屬懷孕期間之使用禁忌，在檢測出/或確認懷孕後可能會中斷治療，因此無法確定在妊娠第一期的暴露時間，而暴露於妊娠第二期及第三期的經驗非常有限。

依據動物試驗數據(請參閱 5.3)，自發性流產的風險可能會增加。然而依據目前可獲得的數據，尚無法充分評估暴露於 interferon beta 的孕婦其自發性流產的風險，但目前該數據並未顯示有增加的風險。

如有臨床需要，可以在懷孕期間考慮使用 Rebif。

### 授乳

關於 interferon beta-1a 是否會分佈到母乳中，目前可獲得的資訊有限。若一併考量 interferon beta 的化學/生理學特性，則乳汁中分泌的 interferon beta-1a 濃度應很低。

哺乳的效益及可能風險應與病人對於 interferon beta-1a 治療的臨床需求一併考量。

### 生育能力

Rebif 對生育能力的影響尚未被研究。

## 4.7 對開車及操作機械能力的影響

因使用 interferon beta 造成的中樞神經系統方面副作用(例如:眩暈)可能會影響駕車及機械操作的能力(請參閱 4.8)。

## 4.8 不良反應

### 安全性的概述

類感冒症狀是使用 Rebif®治療發生頻率最高的不良反應，類感冒症狀於初始治療時最為顯著，於持續治療時，其發生率會降低；使用 Rebif®治療的初期六個月內，預期大約有 70%的病人發生典型的類感冒症狀。約有 30%的病人也會發生注射部位的反應，大部分症狀為輕微發炎或發紅反應。臨床上無症狀之肝功能指數上升、白血球血液檢驗數值下降也是常見的。

大部份因 interferon beta-1a 治療而產生的不良反應通常是輕微且可復原，降低治療劑量後副作用通常可很快緩解。有時為避免嚴重或長期性的副作用，醫師會建議暫時降低治療劑量或停藥。

### 不良反應列表

呈現之不良反應是由臨床研究或上市後報告資訊所得(\*號表示不良反應來自上市後藥品監視資料)。以下為頻率分類的定義：十分常見的( $\geq 1/10$ )；常見的( $\geq 1/100 \sim < 1/10$ )；不常見的( $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ )；罕見的( $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$ )；非常罕見的( $< 1/10,000$ )；頻率未知(無法由現有資料評估)。

#### 血液及淋巴系統失調

十分常見的	嗜中性白血球低下、淋巴球低下、白血球低下、血小板低下、貧血
罕見的	血栓性微血管病變包含血栓性血小板減少性紫斑症/溶血性尿毒症候群*、全血球減少*

#### 內分泌系統失調

不常見的	甲狀腺機能異常、最常以甲狀腺功能低下或甲狀腺功能亢進表現
------	------------------------------

#### 免疫系統失調

罕見的	過敏性反應*
-----	--------

#### 肝膽失調

十分常見的	無症狀轉胺基酶上升
常見的	嚴重轉胺基酶上升
不常見的	伴隨或不伴隨黃疸之肝炎*
罕見的	肝衰竭*(請參閱 4.4)、自體免疫性肝炎*

#### 精神失調

常見的	抑鬱、失眠
罕見的	自殺意圖*

#### 神經系統失調

十分常見的	頭痛
不常見的	癲癇*
頻率未知的	暫時性神經系統症狀(例如：感覺減退、肌肉痙攣、感覺異常、行走不便、肌肉骨骼僵硬)類似多發性硬化症發作*

#### 眼失調

不常見的	視網膜血管疾病(例如視網膜病變、棉絮狀斑及視網膜動脈或靜脈阻塞)*
------	-----------------------------------

#### 血管失調

不常見的	血管栓塞事件*
------	---------

#### 呼吸、胸腔和縱膈失調

不常見的	呼吸困難*
------	-------

#### 胃腸失調

常見的	腹瀉、嘔吐、噁心
-----	----------

#### 皮膚及皮下組織失調

常見的	皮膚搔癢、皮疹、紅斑皮疹、斑狀丘疹、脫髮*
不常見的	蕁麻疹*
罕見的	Quincke 水腫(血管性水腫)*、多形性紅斑*、類似多形性紅斑的皮膚反應*、Stevens Johnson 症候群*

#### 肌肉骨骼及結締組織失調

常見的	肌肉疼痛、關節痛
罕見的	藥物性紅斑性狼瘡*

## 全身性失調及注射部位情形

十分常見的	注射部位發炎、注射部位反應、類感冒症狀
常見的	注射部位疼痛、疲倦、冷顫、發燒
不常見的	注射部位壞死、注射部位硬塊、注射部位膿瘡、注射部位感染*、出汗增加*
罕見的	注射部位蜂窩性組織炎*

## 小兒族群

在兒童或青少年尚未執行正式的臨床試驗或藥物動力學研究。但有限的文獻資料指出青少年(12-16 歲)接受皮下注射 Rebif 22 mcg 每週三次的安全性與成人相似。

## 藥物類別效果

使用干擾素可能發生的其他副作用包括：缺乏食慾、頭暈、焦慮、心律不整、血管擴張、心悸、月經過多和子宮出血等。在 interferon beta 治療期間可能會增加自體抗體的形成。

## 藥品不良反應的通報

藥品核准上市後的不良反應通報是很重要的。它讓藥品的風險效益得以持續監控。請依國內「嚴重藥物不良反應通報辦法」辦理。

## **4.9 使用過量**

如有使用過量情況發生，病人應住院接受適當的支持性治療及監測。

## **5. 藥理特性**

### **5.1 藥效學特性**

藥理治療分類：Immunostimulants, Interferons, ATC code: L03AB07。

干擾素包括數種醣化蛋白質，具免疫調節、抗病毒、抗增生等作用。

Rebif® (interferon beta-1a) 與人體 interferon beta 內生性胺基酸序列相同。它是經由哺乳動物細胞(中國倉鼠卵巢細胞)製造產生，所以具有與天然蛋白質相同的醣基化結構。

健康受試者在皮下注射 interferon beta-1a 後會誘導生物反應指標(如 2',5'-OAS activity、neopterin 與 beta-2 microglobulin)之生成。單劑量皮下注射後 neopterin、beta-2 microglobulin、與 2',5'-OAS 達到最高濃度的時間為 24~48 小時、MX1 為 12 小時、OAS1 與 OAS2 基因表現為 24 小時。在第一次與第六次給藥後，大多數這些指標在達到最高濃度的值與時間相似。

Rebif® 作用在多發性硬化症的真正機制仍在研究探討中。

### 反覆發作型多發性硬化症

Rebif® 的安全性及效用已在患有反覆發作型多發性硬化症病人使用 11~44 mcg (相當於 3~12 MIU) 每週三次皮下注射的研究結果中證實。在核准的劑量(Rebif® 22 mcg 及 Rebif® 44 mcg)下，Rebif® 可降低前兩年至少有兩次發作且開始治療時 EDSS 值介於 0~5.0 病人的復發次數(兩年期間降低 30%)及嚴重性。以三個月內 EDSS 增加一分以上作為行動不能進展的評估，Rebif® 22 mcg 可將發生比例由安慰劑組的 39% 降為 30%；Rebif® 44 mcg 可降為 27%。經過四年的治療，與使用安慰劑兩年後改用 22 mcg 或 44 mcg 治療 2 年組的平均復發次數相較，Rebif® 22 mcg 可降低 22%；Rebif® 44 mcg 可降低 29%。

### 續發漸進型多發性硬化症

續發性漸進型多發性硬化症(近兩年內具有行動不能進展的證據，EDSS 介於 3-6.5，8 週內未有發作)的三年臨床試驗顯示，Rebif® 能有效降低復發次數約 30%，而對於行動不能進展的延緩則無明顯效果。若將病人依進入試驗前兩年間有無復發紀錄分為兩組，則前兩年間無復發紀錄的病人對於行動不能進展的延緩並無明顯效果，但對於前兩年間有復發紀錄的病人，其對於行動不能進展的延緩能由安慰劑組的 70% 降至使用 Rebif® 22 mcg、44 mcg 的 57%。應謹慎告知病人此不同的結果。

### 原發漸進型多發性硬化症

Rebif® 尚未針對原發性漸進型多發性硬化症病人進行研究，故不應使用於該類病人。

### **5.2 藥動學特性**

#### 吸收

健康受試者以靜脈注射 interferon beta-1a 後，血中濃度與投與劑量成正比，呈現快速的多指數下降。皮下或肌肉注射兩者的動力學

是相同的。

#### 分佈

在重複投與 Rebif®22mcg 與 44mcg 皮下注射後，最高濃度通常發生在 8 小時後，但其變異度極大。

#### 排除

在健康受試者重複投與皮下注射後，主要的藥物動力學參數(如 AUC<sub>tau</sub> 與 C<sub>max</sub>)會隨著劑量由 22 mcg 增加至 44 mcg 而呈等比例的增加。其擬似半衰期為 50-60 小時，與多劑投與後的累積程度推估相同。

#### 代謝

Interferon beta-1a 主要由肝臟及腎臟代謝與排除。

### **5.3 臨床前安全性資料**

根據一般的安全性藥理研究、重覆劑量毒性試驗及基因毒性試驗，非臨床資料顯示並無對人類有特殊的傷害。

Rebif® 是否具有致癌性並未研究。

在猴子胚胎及胎兒的研究中並未顯示 Rebif® 會影響生殖發展。依據其他 interferon alpha 及 beta 的觀察，並無法排除流產危險因子發生率的升高。Interferon beta-1a 對於男性生殖的影響並未知。

## **6. 藥劑學特性**

### **6.1 賦形劑**

Benzyl alcohol

D-Mannitol

L-Methionine

Poloxamer 188

0.01M Sodium acetate buffer pH4.2

### **6.2 不相容性**

未知

### **6.3 架儲期**

請詳見外盒。

### **6.4 儲存的特別注意事項**

Rebif® 需放在 2-8°C(冰箱)中保存。請勿冷凍。需置於原包裝中避光。

### **6.5 包裝**

Rebif® 每盒裝有 1、3 或 12 支 0.5 公撮的注射溶液，填充於附有不銹鋼針頭的 1 公撮第一型玻璃注射器。  
並非所有包裝皆會上市。

### **6.6 使用及棄置的特別注意事項**

填充於注射針筒中的注射液可馬上使用。亦可配合自動注射器使用。

任何未使用完的產品或是醫療廢棄物請依當地規定丟棄。

單次使用。只有澄清至乳白色溶液、無顆粒、無可見變質跡象的注射液才可使用。

### **資料日期**

2021 年 5 月\_EMA SmPC 07/01/2021\_excipient

製造廠：Merck Serono S.p.A.

廠 址：Via Delle Magnolie 15, Zona Industriale di Modugno, 70026 Modugno, Italy

藥 商：台灣默克股份有限公司

地 址：台北市內湖區堤頂大道二段 89 號 6 樓

電話 : (02)2162-1111